



**Universiteit
Leiden**
The Netherlands

Stem cell therapy for inflammatory bowel disease

Duijvestein, M.

Citation

Duijvestein, M. (2012, February 9). *Stem cell therapy for inflammatory bowel disease*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/18462>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/18462>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

HOOFDSTUK 6

Samenvatting, discussie en toekomstperspectieven

SAMENVATTING

INFLAMMATOIRE DARMZIEKTEN

De ziekte van Crohn en colitis ulcerosa zijn beide chronische inflammatoire (ontstekingsachtige) darmziekten. In het Engels wordt hiervoor de term IBD (Inflammatory Bowel Disease) gebruikt. Beide ziektes kunnen op elke leeftijd voorkomen, eerste uitingen van de ziekte wordt meestal vastgesteld tussen het 15e en 30e levensjaar. Er zijn verschillende factoren die van invloed kunnen zijn op het ontstaan inflammatoire darmziekten. Factoren die een rol spelen, zijn onder andere: het immuunsysteem, erfelijkheid, bacteriën in de darm, stress en roken. Ons immuunsysteem (afweersysteem) beschermt ons lichaam tegen schadelijke indringers, zoals bacteriën en virussen. Bij inflammatoire darmziekten is het immuunsysteem overactief. Het valt onschuldig weefsel aan, met als gevolg is dat er ontstekingen ontstaan in de darm.

Bij de ziekte van Crohn en bij colitis ulcerosa komen een aantal dezelfde klachten en symptomen voor; namelijk: buikpijn, diarree vaak met bloed en slijm, soms verstopping, bloedarmoede, vermoeidheid en gewichtsverlies. Het zijn chronische ziektes die periodes van rust (remissie) en ziekte (opvlamming) kent. Helaas zijn er nog geen medicijnen die de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa kunnen genezen. Wel is het mogelijk om de ontstekingen te remmen en de klachten met behulp van medicijnen te

onderdrukken. Ook moeten deze medicijnen voorkomen dat er nieuwe ontstekingen ontstaan. Soms is een operatie nodig, bijvoorbeeld als medicijnen niet voldoende helpen of als er een vernauwing of afsluiting van de darm ontstaat.

STAMCELLEN

Stamceltherapie wordt momenteel onderzocht als nieuwe therapie voor inflammatoire darmziekten. In dit proefschrift worden twee verschillende stamcellen besproken, namelijk hematopoïetische stamcellen (HSC) en mesenchymale stromale cellen (MSCs).

Hematopoïetische stamcellen HSC therapie wordt al veelvuldig toegepast om verschillende vormen van kanker te behandelen. Van HSC is bekend dat transplantatie van de cellen naar de patiënt het immuunsysteem als ware 'resetten' en hiermee het overactieve immuunsysteem remmen.

Mesenchymale stamcellen Sinds een aantal jaar wordt er steeds meer onderzoek gedaan naar de mogelijkheid om verschillende ziekten te behandelen met MSCs. Uit onderzoek in het laboratorium is namelijk gebleken dat MSCs uit kunnen groeien tot verschillende weefseltypen en in diermodellen van immuunziekten (zoals IBD) ontsteking remmen.

SAMENVATTING

Het belangrijkste doel van dit proefschrift was om de veiligheid, haalbaarheid en toepasbaarheid van stamceltherapie voor IBD te bestuderen.

Hoofdstuk 1 geeft een samenvatting van wat er al bekend is over HSC en MSC in de behandeling van IBD. De focus ligt op de immunomodulerende eigenschappen van stamcellen en geeft uitleg over de bevindingen in muismodellen van IBD. Ook wordt een overzicht gegeven van klinische studies die zich richten op stamcellen voor de behandeling van IBD.

In **Hoofdstuk 2** worden de lange termijn (4 tot 6 jaar) resultaten van hematopoietische stamcellen therapie (HSCT) gepresenteerd. Drie patiënten (twee mannen, één vrouw) met actieve ernstige refractaire ziekte van Crohn, dat wil zeggen niet te behandelen met bestaande therapieën, kregen de mogelijkheid aangeboden een autologe HSCT te ondergaan. Bij een autologe stamceltransplantatie worden stamcellen uit het bloed van de patiënt zelf gebruikt. Dat gebeurt na een chemotherapiekuur gecombineerd met de toediening van een groeifactor. De goede stamcellen worden ingevroren terwijl de patiënt een intensieve behandeling met een hoge dosering chemobehandeling ondergaat om zieke cellen uit het lichaam te verwijderen. Na de behandeling worden de goede stamcellen weer teruggegeven om het lichaam te laten herstellen. Bij alle drie de patiënten werden met succes stamcellen uit het bloed verkregen. Twee van de drie patiënten ondergingen nadien de intensieve, hoge dosering chemobehandeling. De behandeling werd goed verdragen, met aanvaardbare bijwerkingen. Vijf en zes jaar na transplantatie, zijn deze

patiënten in remissie onder medicijnen. De derde patiënt ging in remissie nadat stamcellen werden verkregen middels de chemotherapiekuur gecombineerd met de toediening van een groeifactor. Omdat zij klachtenvrij was, werd besloten in dit geval niet ook de hoge dosering chemobehandeling te geven. Na een succesvolle zwangerschap is twee jaar later de ziekte van Crohn weer opgevlamd en wordt de intensieve, hoge dosering chemobehandeling en autologe HSC-transplantatie alsnog overwogen. Deze resultaten suggereren dat autologe HSCT veilig is en een alternatieve strategie zou kunnen zijn voor patiënten met ernstige therapieresistente ziekte.

Het doel van het klinische onderzoek in **Hoofdstuk 3** was om de veiligheid en de haalbaarheid van autologe mesenchymale stromale celtherapie bij patiënten met refractaire ziekte van Crohn te bepalen. In deze studie ondergingen tien volwassen patiënten (acht vrouwen / twee mannen) een beenmergpunctie onder lokale verdoving. Uit het beenmerg werden MSCs geïsoleerd en opgekweekt. Deze MSCs werden getest op uiterlijke kenmerken en hun functionaliteit met behulp van proeven in het laboratorium. Negen patiënten kregen twee doseringen van 1-2 miljoen cellen per kilo lichaamsgewicht, intraveneus toegediend, zeven dagen na elkaar. Uit het onderzoek is gebleken dat MSCs geïsoleerd uit het beenmerg van patiënten met de ziekte van Crohn vergelijkbaar zijn qua groeisnelheid en uiterlijke kenmerken met MSCs van gezonde donoren. Een belangrijk resultaat was dat de MSCs van de patiënten ook ontstekingsremmende eigenschappen hebben. MSC-transplantatie gaf geen

bijwerkingen, behoudens een licht allergische reactie op het invriesmiddel DMSO in één patiënt. Drie patiënten vertoonden klinische verbetering zes weken na de behandeling, echter drie andere patiënten hadden een operatie nodig omdat bij hun de ziekte activiteit verergerden. Onze gegevens laten zien dat MSCs van patiënten met de ziekte van Crohn dezelfde kenmerken hebben als MSCs van gezonde donoren. Daarnaast laat deze studie zien dat het toedienen van autologe MSCs veilig en haalbaar is in de behandeling van de ziekte Crohn; er zijn geen ernstige bijwerkingen geconstateerd tijdens het oogsten van de cellen uit het beenmerg en bij het intraveneus toedienen van de cellen bij de patiënt.

In **Hoofdstuk 4** hebben we onderzoek gedaan naar de interactie tussen MSC en de ontstekingsremmende medicijnen die veelvuldig in de behandeling van IBD worden gebruikt. Eerdere studies toonden aan dat bepaalde geneesmiddelen schadelijk kunnen zijn voor HSC en andere voorloper cellen. Onze hypothese was dat ontstekingsremmende medicijnen die gebruikt worden in de behandeling van IBD een effect zouden kunnen hebben op de functie van MSCs en daarmee de uitkomst van MSC-therapie zouden kunnen beïnvloeden. Uit het onderzoek is gebleken dat de eigenschappen en functie van MSCs niet worden beïnvloed door therapeutische concentraties van geneesmiddelen die veel worden gebruikt in de behandeling van IBD. Deze bevindingen zijn van belang voor de potentiële klinische toepassing van MSCs in combinatie met geneesmiddelen die worden toegepast in de behandeling van de ziekte van Crohn.

Recent gepubliceerde data laten zien dat MSCs in rust geen significante immunomodulerende activiteit hebben, maar dat de ontstekingsremmende werking van MSCs moet worden uitgelokt door interferon-gamma (IFN- γ). IFN- γ is een signaalstof en speelt een rol in de verdediging tegen virussen. In **Hoofdstuk 5** onderzochten we het effect van voorstimulatie van MSCs met IFN- γ (de zogenaamde IMSCs) op de eigenschappen van MSCs. Daartoe hebben we MSCs voorbehandeld met IFN- γ en hun functie beoordeeld in twee experimentele muismodellen van darmontsteking (colitis). Wij vonden dat muizen behandeld met IMSCs (maar niet de muizen behandeld met ongestimuleerde MSCs) minder darmontsteking ontwikkelden. De muizen behandeld met IMSC toonden een toename in lichaamsgewicht, minder ziekte activiteit en een betere overleving in vergelijking met onbehandelde muizen. Daarnaast kwamen er minder ontstekingsstofjes vrij en hebben we geconstateerd dat IMSCs beter migreren dan niet-gestimuleerde MSC naar de ontstoken darm. Tot slot laten we zien dat voorstimulatie van MSCs met IFN- γ hun vermogen vergroot om ontstekingsreacties te remmen, wat heeft geresulteerd in verminderde mucosale schade in experimentele colitis. Dit hoofdstuk laat zien dat IFN- γ activatie van MSCs hun ontstekingsremmende capaciteiten verhoogd en daarmee hun therapeutische werkzaamheid in vivo versterkt.

DISCUSSIE

Ondanks de verbetering in de medische behandeling van inflammatoire darmziekte met de introductie van nieuwe medicijnen (bijvoorbeeld anti-TNF- α) blijft het moeilijk de ziekte onder controle te houden bij veel patiënten. Volwassen stamcellen worden momenteel onderzocht voor een verscheidenheid van inflammatoire aandoeningen. HSCT kan een effectieve behandeling zijn van IBD. Echter, deze behandeling gaat gepaard met een aanzienlijke morbiditeit en mogelijk sterfte ten gevolge van chemotherapie. Het gebruik van MSCs zou een alternatieve strategie kunnen zijn. Het grote voordeel van het gebruik van MSCs, in tegenstelling tot HSCT, is dat voor het verkrijgen van deze cellen geen chemotherapie hoeft te worden gebruikt. Uit een beperkt aantal studies blijkt dat er weinig bijwerkingen zijn toegeschreven aan MSC transplantatie. Hoewel de acute toxiciteit laag lijkt, is er weinig bekend over de lange termijn bijwerkingen. Potentiële risico's omvatten de mogelijkheid van maligne transformatie, het uitgroeien van weefsel op ongewenste plaatsen en mogelijke xenogene overdracht van de virussen of het vormen van antilichamen door het gebruik van kalf serum (foetaal bovine serum: FBS), dat wordt toegevoegd aan het kweekmedium. Bovendien moeten er nog veel vragen worden beantwoord over hoe de cellen werken en waar zij blijven in het lichaam nadat zij getransplanteerd zijn. Verschillen in de manier van MSC-isolatie en opkweekprotocollen, maar ook omstandigheden waarin experimenten worden gedaan kunnen variatie tussen verkregen resultaten van verschillende onderzoeksgroepen verklaren en de interpretatie van verkregen resultaten bemoeilijken.

TOEKOMSTPERSPECTIEVEN

Momenteel vindt er een multicenter, prospectieve, gerandomiseerde fase III studie plaats geïnitieerd door de European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) in samenwerking met de European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) naar de werkzaamheid van HSCT in de ziekte van Crohn. In het geval van MSC-therapie is het Royal Perth Hospital, in Australië, onlangs gestart met een multicenter fase II studie bij 20 patiënten om de veiligheid en werkzaamheid van wekelijkse intraveneuze infusies met allogene MSCs (MSCs afkomstig van een donor) te evalueren gedurende vier weken. Het Universitaire Ziekenhuis van La Paz in Madrid bezigt met het uitvoeren van een fase I / IIa studie met allogene MSCs uit vetweefsel in de lokale behandeling van recto-vaginale fistels bij patiënten met de ziekten van Crohn. Tot slot wordt in het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) momenteel de veiligheid en werkzaamheid van allogene MSCs voor de lokale behandeling van fistels in een dosis-escalatie studie geëvalueerd.

